



Metastatik Melanom Tedavisinde Kullanılan Vemurafenibin Sebep Olduğu Sarkoidoz Benzeri Granulomatöz Üveit

Sarcoid-like Granulomatous Intraocular Inflammation Caused by Vemurafenib Treatment for Metastatic Melanoma

© Hilal Eser Öztürk, © Yüksel Süllü

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Öz

Vemurafenib, kutanöz melanomda tümör proliferasyonundan sorumlu genetik olarak aktive edilmiş BRAF'nin güçlü bir inhibitörüdür. Vemurafenib tedavisi altında olan 56 yaşında bir erkek hasta kliniğimize üveit ile başvurdu. Takiplerde, çok sayıda periferik koreoretinal lezyonları olan iki taraflı granulomatöz üveit gelişti. Serum anjiyotensin dönüştürücü enzim seviyesinde artış tespit edildi. Hastaya vemurafenib ile ilişkili olası oküler sarkoidoz tanısı kondu ve intravitreal deksametazon implant ile tedavi edildi. Bu olgu, vemurafenib ile ilişkili sarkoidoz benzeri granulomatöz üveitli bir hastanın klinik ve anjiyografik özelliklerini gösteren ilk rapordur.

Anahtar Kelimeler: Melanom, BRAF, vemurafenib, üveit, sarkoidozis

Abstract

Vemurafenib is a potent inhibitor of genetically activated BRAF, which is responsible for tumoral proliferation in cutaneous melanoma. A 56-year-old man receiving vemurafenib therapy presented with uveitis. Over the course of the disease, he developed bilateral, granulomatous uveitis with multiple peripheral chorioretinal lesions. Serum angiotensin-converting enzyme levels increased. The patient was diagnosed with probable ocular sarcoidosis related to vemurafenib and was treated with an intravitreal dexamethasone implant. This case is the first report that shows the clinical and angiographic features of a patient with vemurafenib-related sarcoid-like granulomatous uveitis.

Keywords: Melanoma, BRAF, vemurafenib, uveitis, sarcoidosis

Giriş

Vemurafenib, BRAF-mitojen ile aktifleşen protein kinaz/ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz yolağının güçlü bir inhibitörüdür. BRAF mutasyonu melanom hastalarının yaklaşık yarısında bulunur ve büyüme faktörlerinin yokluğunda tümör proliferasyonundan sorumludur. Vemurafenib, 2011 yılından bu yana BRAF mutasyonu pozitif ileri evre (Evre 3-C ve Evre 4) melanom tedavisinde kullanılmaktadır.^{1,2} Vemurafenib ilişkili üveit, literatürde Faz 1, 2 ve 3 klinik çalışmalarda, olgu

sunumlarında ve olgu serilerinde bildirilmiştir.^{3,4,5,6,7} Buna ek olarak, literatürde metastatik melanom nedeniyle vemurafenib alan 5 hastada tedavi ile ilişkili sarkoidoz geliştiğini bildiren bir makale de bulunmaktadır.⁸ Sarkoidoz, etiyolojisi bilinmeyen birçok sistemi tutan granulomatöz bir hastalıktır. Genetik olarak duyarlı bireyler, aralarında tümör hücrelerinin ve ilaçların da bulunduğu bilinmeyen antijenlere karşı aşırı bağışıklık yanıtı geliştirebilir.⁹ Vemurafenib, bazı hastalarda bağışıklık sistemini uyabilir ve sarkoidoz gelişimini tetikleyebilir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hilal Eser Öztürk, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
Tel.: +90 532 573 70 25 E-posta: hilaleser@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-0050-7894

Geliş Tarihi/Received: 25.06.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03.12.2019

Cite this article as: Eser Öztürk H, Süllü Y. Sarcoid-like Granulomatous Intraocular Inflammation Caused by Vemurafenib Treatment for Metastatic Melanoma. Turk J Ophthalmol. 2020;50:50-52

©Telif Hakkı 2020 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır.

Bu çalışmada, metastatik melanom nedeniyle vemurafenib tedavisi alan ve vemurafenibe bağlı sarkoid benzeri granümatöz intaraküler enflamasyon gelişen bir hastanın klinik ve anjiyografik özelliklerini sunuyoruz.

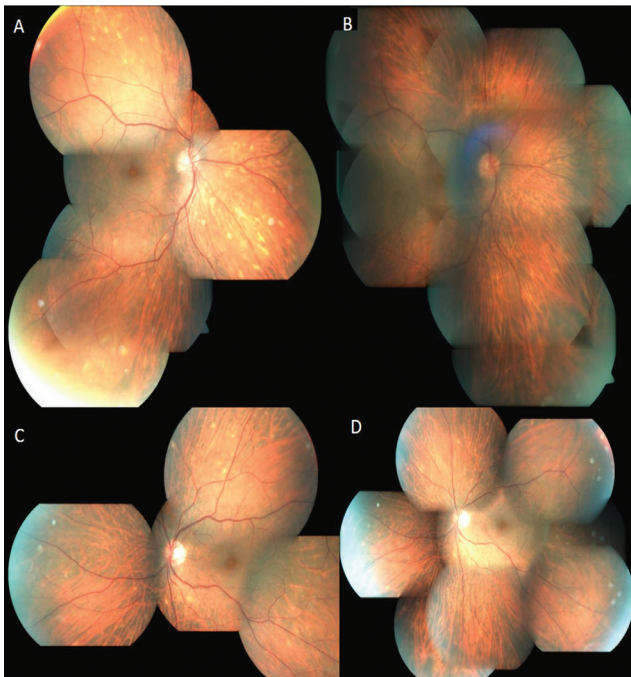
Olgu Sunumu

Kutanöz melanom öyküsü olan 56 yaşında erkek hasta her iki gözde yeni başlayan konjonktival hiperemi ve bulanık görme şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Her iki gözde göz içi basıncı 10 mmHg ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 idi. Biyomikroskopik muayenede her iki gözde ince keratik presipitatlar, ön kamarada 4+ hücre ve pupiller membran saptandı. Fundus muayenesi her iki gözde de normaldi. Floresein anjiyografide (FA) optik diskin boyandığı görüldü.

Hasta son 9 aydır günde iki kez 960 mg vemurafenib tedavisi alıyordu. Tam kan sayımı, biyokimya, idrar testi ve akciğer grafisini içeren laboratuvar sonuçları normal sınırlardaydı. Sifiliz dahil bulaşıcı hastalıklar için yapılan serolojik testler negatifti. Üveite vemurafenibin sebep olduğu düşünüldü. Onkoloğa durum hakkında bilgi verildi. Ancak, hastalığın hayatı tehdit eden doğası nedeniyle tedavinin devamına karar verildi.

Topikal kortikosteroid ve sikloplejik tedaviye başlandı. İzlemin ilk haftasında fundus muayenesinde çok sayıda periferik yerleşimli sarı-beyaz lezyon saptandı (Şekil 1). Bu lezyonların çoğunun 3 hafta içinde kaybolduğu görüldü.

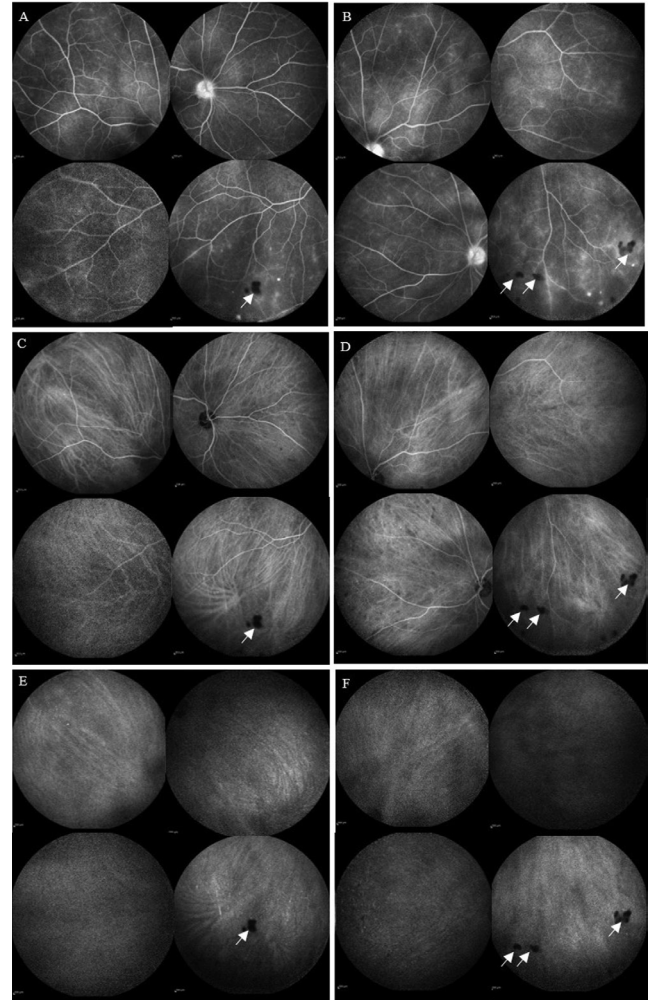
Hasta, iki ay sonra, granümatöz karakterde bir üveit tablosuyla kliniğimize başvurdu. Uçuşan cisimler gördüğünden şikayet ediyordu. Hastanın her iki gözde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 20/25 idi. Vitreus hücreleri ve hücre kümelerine (kar-



Şekil 1. Renkli fundus fotoğraflarında, sağ (A, B) ve sol gözde (C, D), çoğu 3 hafta içinde kaybolan çok sayıda periferik koryoretinal lezyon görülmektedir

topu opasiteler) eşlik eden birkaç atrofik koryoretinal lezyon izlendi. Tüberkülin deri testi ve interferon gama salınım testi negatifti. Akciğer tomografisinde önemli bir bulgu yoktu. Ancak, serum anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) seviyesi 90 U/L'ye yükselmisti (referans aralığı=9-67).

FA her iki gözde optik diskte boyanma ve vasküler sızıntı olduğu saptandı. İndosiyenin yeşili anjiyografide orta fazda ortaya çıkan ve geç fazda kaybolan periferik hipofloresan lezyonlar saptandı (Şekil 2). Bu klinik, anjiyografik ve laboratuvar sonuçları eşliğinde hastaya olası oküler sarkoidoz tanısı kondu ve hasta intravitreal deksametazon implantı ile tedavi edildi. İntraoküler enflamasyon bir ay içinde geriledi ve 6 aylık takipte tekrarlamadı. Hastanın son muayenede her iki gözde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 20/25 idi. Yapılan kontrol FA tetkikinde, sadece her iki optik diskte geç dönemde boyanma olduğu görüldü.



Şekil 2. Geç faz floresein anjiyografide sağ (A) ve sol gözde (B) optik diskin bilateral boyandığı ve vasküler sızıntı olduğu izlenmektedir. İndosiyenin yeşili anjiyografisinin orta fazında sağ (C) ve sol gözde (D) periferik hipofloresan lezyonlar görülmektedir. Bu lezyonlar her iki gözde de geç fazda kaybolmaktadır (E, F). Oklar vitreusta yer alan kartopu opasitelerini gösterir

Tartışma

Vemurafenib ve diğer BRAF inhibitörlerinin kullanıma girmesiyle, ileri evre kutanöz melanoma tedavisinde büyük bir gelişme olmuştur. Ancak, bu ilaçların kutanöz semptomlar, artralji, bulantı, diyare, baş ağrısı ve nötropeni gibi yan etkileri bulunmaktadır.¹ Vemurafenib tedavisi ile üveit, konjonktivit, kuru göz, episklerit ve keratit gibi oküler yan etkiler de bildirilmiştir. Üveit, vemurafenib ile yapılan çalışmalarda en sık görülen oküler yan etkidir.³

Lheure ve ark.⁸, vemurafenibin, granülom oluşumunu indükleyen tümör nekroz faktörü- α ve interferon- γ serum seviyelerini artırarak sarkoidoz veya sarkoid benzeri reaksiyonları tetikleyebileceğini öne sürmüşlerdir. Yayınladıkları olgu serisinde vemurafenib ile ilişkili sarkoidoz tanısı alan ve ikisinde intraoküler enflamasyon görülen toplam 5 hasta bildirmişlerdir. İntraoküler enflamasyon görülen iki hastadan birinin sistemik sarkoidoz kriterlerini karşıladığını diğer hastanın ise 15 yıldır remisyonda olup vemurafenib başladıktan sonra nüks eden Heerfordt sendromu tanısına sahip olduğunu bildirmişlerdir.⁸ Hastamızda kesin sarkoidoz tanısı olmamasına rağmen, bilateral tutulum, granümatöz görünüm, vitreusta kartopu opasitelerinin varlığı, çoklu periferik koryoretinal lezyonların varlığı, tüberkülin testinin negatif olması ve serum ACE düzeylerinde izlenen yükselme, oküler tanı kriterlerine göre olası oküler sarkoidozu desteklemektedir.¹⁰

Oküler enflamasyon genellikle bu grup hastalarda topikal, lokal ve/veya sistemik kortikosteroid tedavisi ile kontrol edilebilir. Ancak, tedavi kılavuzları henüz belirlenmemiştir ve bu hastaların yönetimi onkologlarla yakın işbirliği gerektirir. Üveiti kontrol altına almak için vemurafenibin geçici olarak kesilmesi önerilebilir. Ancak bazı hastaların, primer hastalığın hayatı tehdit eden doğası nedeniyle ilacı almaya devam etmesi gerekir.³ Olgumuzda, hastanın onkoloğu ile işbirliği içinde hastayı lokal steroidlerle tedavi etmeye karar verdik.

Lheure ve ark.⁸ vemurafenib tedavisi ile sarkoidoz gelişen hastaların diğerlerinden daha iyi prognoza sahip olduklarını ileri sürmüştür. Bu durumu, bağışıklık sisteminin sitokinler tarafından aktivasyonunun hem sarkoid reaksiyonu hem de anti-tümör yanıtı indükleyebileceğini söyleyerek açıklamışlardır. Olgumuzda, kutanöz melanom vemurafenib tedavisi ile 3 yıl boyunca başarıyla kontrol altında tutulmuştur.

Çalışmamız, vemurafenib ile ilişkili sarkoid benzeri üveit tanısı alan bir hastanın klinik ve anjiyografik özelliklerinin bildirildiği ilk olgu sunumudur ve vemurafenib ile ilişkili üveit gelişen hastalarda oküler sarkoidozun akılda bulundurulması gerektiğini vurgulamaktadır.

Etik

Hasta Onayı: Hasta onayı alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: H.E.Ö., Y.S., Konsept: H.E.Ö., Y.S., Dizayn: H.E.Ö., Y.S., Veri Toplama veya İşleme: H.E.Ö., Analiz veya Yorumlama: H.E.Ö., Y.S., Literatür Arama: H.E.Ö., Yazan: H.E.Ö., Y.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur GA; BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364:2507-2516.
2. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, McArthur GA, Hutson TE, Moschos SJ, Flaherty KT, Hersey P, Kefford R, Lawrence D, Puzanov I, Lewis KD, Amaravadi RK, Chmielowski B, Lawrence HJ, Shyr Y, Ye F, Li J, Nolop KB, Lee RJ, Joe AK, Ribas A. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med.* 2012;366:707-714.
3. Choe CH, McArthur GA, Caro I, Kempen JH, Amaravadi RK. Ocular toxicity in BRAF mutant cutaneous melanoma patients treated with vemurafenib. *Am J Ophthalmol.* 2014;158:831-837.
4. Wolf SE, Meenken C, Moll AC, Haanen JB, van der Heijden MS. Severe panuveitis in a patient treated with vemurafenib for metastatic melanoma. *BMC Cancer.* 2013;13:561.
5. Guedj M, Queant A, Funck-Brentano E, Kramkimel N, Lellouch J, Monnet D, Longvert C, Gantzer A and Brezin AP. Uveitis in patients with late-stage cutaneous melanoma treated with vemurafenib. *JAMA ophthalmology.* 2014;132:1421-1425.
6. Agemy SA, Mehta AN, Pachyadaki SI, Tewari A. Bilateral panuveitis in a patient on vemurafenib BRAF inhibitor therapy for stage IV melanoma. *Eur J Ophthalmol.* 2014;24:629-632.
7. Sızmaç S, Görkemli N, Esen E, Demircan N. A rare cause of uveitis: Vemurafenib. *Turk J Ophthalmol.* 2018;48:323-325.
8. Lheure C, Kramkimel N, Franck N, Laurent-Roussel S, Carlotti A, Queant A, Goldwasser F, Avril MF, Dupin N. Sarcoidosis in Patients Treated with Vemurafenib for Metastatic Melanoma: A Paradoxical Autoimmune Activation. *Dermatology.* 2015; 231:378-384.
9. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet.* 2014;383:1155-1167.
10. Herbort CP, Rao NA, Mochizuki M; members of Scientific Committee of First International Workshop on Ocular Sarcoidosis. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop On Ocular Sarcoidosis (IWOS). *Ocul Immunol Inflamm.* 2009;17:160-169.